EIN BEITRAG ZUR FRAGE DER BINDEGEWEBSBILDENDEN FÄHIGKEIT DES BLUTGEFÄSSENDOTHELS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT ZU TÜBINGEN

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

Dr. P. VON BAUMGARTEN
o. ö. Professor der allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie,
Vorstand des patholog. Instituts in Tübingen

VORGELEGT VON

MARTIN HEYDE
approb. Arzt aus Dresden.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

TÜBINGEN 1904

RUDOLSTADT
DRUCK DER FÜRSTLICH PRIV. HOFBUCHDRUCKEREI
F. MITZLAFF.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Referent: **Prof. Dr. v. Baumgarten.**

Tübingen, Oktober 1904.

Meinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547024_0204

Als Baumgarten im Jahre 1877 die Resultate seiner Untersuchungen über die Organisation des Thrombus veröffentlichte, konnte er hoffen, dieses bis dahin viel umstrittene Problem nunmehr durch eine einwandfreie Methode in klarer Weise gelöst zu haben. War zwar die Vermutung, es möchte den Gefäfsendothelien eine fibroblastische Tätigkeit zukommen, schon von Waldeyer und Thiersch ausgesprochen worden, und hatten auch schon Cornil und Ranvier, Riedel u. a. die aktive Beteiligung dieser Zellen an den gewebsbildenden Vorgängen im Lumen thrombosierter Gefäfse festgestellt, so gelang es doch erst Baumgarten, lückenlos und einwandsfrei zu beweisen, dafs die sogenannte Organisation des Thrombus im wesentlichen durch zwei verschiedene Prozesse geschieht, einmal durch eine zur Bindegewebsneubildung führende Wucherung des Gefäfsendothels, und zweitens durch eine von der Unterbindungsstelle und eventuell durch seitliche Rifsstellen, — bei Venen unter Umständen auch durch die unverletzte Gefäfswand — eindringende entzündliche Wucherung der Gefäfswand und des umliegenden Gewebes, welcher die Vaskularisation des den Thrombus substituierenden Gewebes allein zuzuschreiben ist.

Aufser diesen Ergebnissen förderten die Untersuchungen Baumgartens noch eine Reihe anderer Tatsachen ans Licht. Es zeigte sich nämlich, dafs die Wucherung des Endothels auch dann eintritt, wenn sich kein Thrombus gebildet hat und dafs schon der durch Anlegen der Ligatur gesetzte Reiz genügt, Proliferation dieser Zellen zu erzeugen. Zweitens ergab sich, dafs in einer doppelt unterbundenen Gefäfsstrecke das Blut dauernd flüssig bleibt, ohne lange Zeit irgendwelche morphologischen Veränderungen aufzuweisen, eine Beobachtungstatsache, die für die Lehre von der Thrombose von grofser Bedeutung war. Wahrscheinlich war es gerade die Anwesenheit des Gerinnsels gewesen, die in früheren Untersuchungen die Entscheidung erschwert und das Beobachtungsfeld unklar gemacht hatte.

Diese auf unsere ganze jetzige Auffassung von der Organisation des Thrombus bestimmend wirkende Arbeit Baumgartens erfuhr durch

Nachuntersuchungen fast allseitig Bestätigung. Baumgartens Schüler Böttcher, ferner Pick, Pekelharing wiesen Karyokinesen teils im noch sefshaften Endothel teils in der an Stelle des Endothels auftretenden Zellwucherung nach. Eine Reihe andrer Beobachter, wie Pfitzer und Raab konnten sich bei den Heilungsvorgängen von Gefäfswunden von der fibroblastischen Tätigkeit des Gefäfsendothels überzeugen. Andere Autoren rückten mehr die Frage nach der Ursache, warum die Intima wuchere, in den Vordergrund, so Thoma, Beneke, Pekelharing und Sokoloff, lieferten aber nebenbei noch Beiträge zur Kenntnis der histologischen Vorgänge. Für die vorliegende Arbeit ist es nicht uninteressant, zu bemerken, dafs nach den Untersuchungen Benekes und Pekelharings die Wucherung des Endothels innerhalb der doppelt ligierten Strecke ausbleiben kann, und zwar dann, wenn die Gefäfswand nach der Unterbindung durch reichliche Blutfüllung der doppelt unterbundenen Strecke in starker Spannung verharrt. Beneke macht nämlich für das Eintreten der Wucherung nach doppelter Unterbindung die dadurch gewöhnlich herbeigeführte Entspannung der Gefäfswand, Pekelharing die Herabsetzung des Blutdrucks verantwortlich. Sokoloff, der unter Thomas Leitung diese Experimente nachprüfte, kam dagegen zu anderen Resultaten. Er fand nur dann in der doppelt ligierten Gefäfsstrecke eine Intimawucherung, wenn dieselbe durch kleine Seitenäste an die Zirkulation angeschlossen war und demgemäfs nach seiner Ansicht das Endothel unter günstigeren Ernährungsbedingungen stand. Ich möchte hierzu vorgreifend bemerken, dafs Baumgarten und ich bei unseren Experimenten die Endothelproliferation nie vermifsten, auch wenn wir die Gefäfsstrecke vor der zweiten Unterbindung sich prall mit Blut füllen liefsen und die Unterbindungen innerhalb der absolut astfreien Strecke der Kaninchencarotis ausführten.

Es würde mich zu weit führen, alle Arbeiten, die über dieses Thema erschienen, des genaueren hier zu besprechen, und ich kann mit um so gröfserem Rechte davon Abstand nehmen, als einmal Baumgarten in seiner Monographie und dann Merkel in seiner Habilitationsschrift die einschlägige Literatur eingehend besprochen haben.

Fafst man die wesentlichsten Punkte aller derjenigen Arbeiten, die sich in der Endothelfrage im grofsen ganzen der von Baumgarten vertretenen Ansicht anschliefsen, zusammen, so ergibt sich folgendes: In aseptisch doppelt unterbundenen Gefäfsen tritt sowohl in dem abgeschlossenen Stück, wie auch an den der Ligatur benachbarten Stellen des zu- und abführenden Gefäfsrohres eine zur Bildung fibrillären Bindegewebes führende Endothelwucherung auf, und zwar nach Ablauf einer gewissen Zeit, die einmal durch die Technik der Operation, und zweitens durch Momente beeinflufst wird, die in der Wandspannung, im Blutdruck und

in noch unbekannten Ursachen liegen. Diese Intimawucherung, die an und für sich immer gefäfslos ist, hat ihre gröfste Intensität in der Nähe der Ligaturen und klingt nach beiden Seiten hin langsam ab. In ihrer Form gewöhnlich konzentrisch zur Gefäfswand liegend, besitzt sie die Eigentümlichkeit, dafs sich an der dem Lumen zugekehrten Seite immer eine einreihige endotheliale Zelldecke herausdifferenziert. Die Vaskularisation findet von der Unterbindungsstelle aus statt durch Hineinwachsen gefäfsführenden Granulationsgewebes. Bei Venen, aber auch nur bei diesen, erfolgt dies Hineinsprossen unter Umständen auch durch die unverletzte Gefäfswand. Bei Arterien geschieht dieses Hineinsprossen aber nur durch Risse in der Gefäfswand. Das im Lumen befindliche Blut hat für den ganzen Prozefs keine Bedeutung; keinesfalls hat es, wie Beneke und Sokoloff annehmen, die Ernährung des Endothels zu besorgen, eine Annahme, die, abgesehen von anderen Gegengründen, durch das von Baumgarten angestellte Experiment, dafs auch in blutleer gemachten doppelt unterbundenen Gefäfsstrecken die Endothelwucherung eintritt, zur Evidenz widerlegt wird.

Aber auch bei anderen Formen der Endarteriitis obliterans — denn mit einer solchen haben wir es ja bei der Endarteriitis post ligaturam zu tun — konnten sich die verschiedenen Beobachter von der bindegewebsbildenden Fähigkeit des Gefäfsendothels überzeugen.

Hier ist vor allem der Untersuchungen Heubners über die Syphilis der Hirnarterien zu gedenken, in denen, wie bekannt, dieser Forscher auf den später von Friedlaender und von Baumgarten widerlegten Schlufs kam, die Endarteriitis obliterans der Gehirnarterien sei histologisch als für Syphilis pathognomonisch anzusehen. Auch Heubner konnte in ausgedehntem Mafse Beweise für die fibroblastische Fähigkeit des Gefäfsendothels finden, dessen Wucherung, nach H., ja sogar zu einer Neubildung glatter Muskelfasern in der Intimaverdickung und so zur Bildung einer Art neuer Arterie in der Arterie, dem sogenannten „Arteriom der Arterie“ führt. Dieser Forscher war es auch, der dem Verhalten der elastischen Elemente in dem neugeschaffenen Gewebe zuerst seine Aufmerksamkeit zuwandte und die Bildung einer neuen Lamina elastica interna dicht unter der abschliefsenden einreihigen Endotheldecke konstatierte, welch letztere er allerdings irrtümlich für die abgehobene alte hielt.

Askanazy berichtet über Endarteriitis obliterans bei Cysticercus racemosus der Gehirnbasis, Sumikawa über solche in Gefäfsen, in deren Nähe sich entzündliche Vorgänge abspielen. Schon früher hatte Friedlaender in seiner bekannten Arbeit über „Arteriitis obliterans“ diese Affektion als eine ganz konstante Teilerscheinung chronisch-entzündlicher und verwandter Gewebsprozesse kennen gelehrt.

Auch an Venen wurde ähnliches gefunden. Barthels beobachtete

endophlebitische Wucherungen bei Encephalo-myelo-meningitis diffusa hämorrhagica und glaubt gemäfs einer brieflichen Mitteilung an Herrn Professor v. Baumgarten vom 22. Oktober 1903 auch hier Beweise für die fibroblastische Tätigkeit des Gefäfsendothels gefunden zu haben. Da seine Schrift wenig bekannt zu sein scheint, möchte ich hier etwas näher auf sie eingehen.

An den gröfseren Venen der Pia mater cerebri zeigte sich über hämorrhagischen Herden im Gehirn das Bild einer halbmondförmigen Intimaverdickung, die gegen das Lumen durch längliche Endothelkerne abgeschlossen wird, unter denen sich Lagen unregelmäfsig geformter Zellen befinden. Gegen die Peripherie hin nehmen diese Zellen eine deutlich spindelförmige Gestalt an und laufen an ihren Enden in freie Fasern aus, die ein feines Netzwerk bilden und bei Weigerts Elastin- und van Gieson-Färbung die für das collagene und elastische Gewebe charakteristische Tinktion annehmen. Ein ähnlicher Befund konnte an den vorderen Spinalvenen erhoben werden, wo sich in der gewucherten Intima deutlich elastische Fasern nachweisen liefsen. Die drei Schichten der Gefäfswand waren immer scharf gegeneinander abgrenzbar. Barthels hält es nach seinen Bildern für zweifellos, dafs von den Zellen der Intimawucherung elastische Fasern gebildet werden, und zwar wahrscheinlich von denjenigen, die genetisch die älteren sind.

Gegen die von Baumgarten und seinen Anhängern vertretene Ansicht von der fibroblastischen Tätigkeit der Gefäfsendothelien machte sich aber auch, namentlich in letzter Zeit, Opposition geltend. Anstofs dazu gaben die Untersuchungen über die Rolle der Serosaendothelien bei der Entzündung. Sprachen einerseits ausgezeichnete Beobachter, Cornil, Marchand u. a., diesen Zellen fibroblastische Eigenschaften zu, so stellten doch andere ebenso hervorragende Untersucher, E. Ziegler, E. Neumann u. a., diese Eigenschaft völlig in Abrede. Freilich waren es mehr theoretische Bedenken als direkte Widerlegungen der erstgenannten Anschauung, welche die Vertreter der letzteren Ansicht ins Feld führten. Seit den Untersuchungen der Gebrüder Hertwig wurden die Serosaendothelien als echte Epithelien betrachtet und konnten als solche nicht mehr, ohne das Gesetz der legitimen Succession der Gewebselemente zu durchbrechen, als zur Bindegewebsbildung befähigt erachtet werden. Gegen die fibroblastische Fähigkeit der Serosadeckzellen spricht sich nun auch der neueste Bearbeiter der vorliegenden Frage, v. Brunn, welcher die Auffassung von der epithelialen Natur der Serosaendothelien durch den Nachweis eines „Härchensaumes“ an diesen Zellen morphologisch festigte, auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen bestimmt aus. Aber hiermit war doch noch kein Präjudiz gegen die fibroblastische Tätigkeit der Gefäfsendothelien geschaffen, da diese ja von hervorragenden Embryo-

logen, insbesondere von O. Hertwig, bis auf den heutigen Tag als den Bindegewebszellen entwicklungsgeschichtlich gleichwertige Elemente betrachtet werden. Indessen sind doch gerade durch gewisse Beobachtungen der Embryologen die Zweifel genährt worden, die einen unserer ersten pathologischen Histologen veranlafsten, gegen die bisher allgemein geteilte Annahme von der fibroblastischen Fähigkeit der Gefäfsendothelien Stellung zu nehmen. Marchand gab in seinem auf der Naturforscherversammlung in München im Jahre 1899 gehaltenen Vortrage zwar zu, dafs die von Baumgarten u. a. vorgelegten Präparate die Annahme einer fibroblastischen Tätigkeit der Gefäfsendothelien nahe legten, hält aber die Abstammung der unter dem Endothel auftretenden Zellformen von diesem nicht für erwiesen. In seiner Darstellung des „Prozesses der Wundheilung" begründet Marchand seinen ablehnenden Standpunkt noch weiter, indem er hervorhebt, „dafs das Verhalten der durch fortgesetzte Sprossenbildung wachsenden Gefäfse sowohl in embryonalen als auch pathologischen Gewebswucherungen durchaus gegen die Identität des Gefäfsendothels und der Bindegewebszellen spräche." Und an einer anderen Stelle dieses Werkes heifst es: „So leicht und sicher nun auch die Proliferation des Gefäfsendothels nach Verletzungen und die frühzeitige Auskleidung des Defektes der Wand mit neugebildeten Endothelzellen zu konstatieren ist, so schwierig ist doch die Unterscheidung der wuchernden Endothelzellen von den aus der Media und Adventitia hervortretenden spindelförmigen Bindegewebszellen." Bei der Diskussion über den Vortrag Baumgartens in Kassel hält Marchand an seinen Bedenken fest, räumt indessen ein, dafs er den Nachweis für schwierig zu erbringen hält, dafs das neugebildete Bindegewebe nicht aus Endothel hervorgegangen ist.

Marchands Bedenken gründen sich hauptsächlich auf die von His und Rabl vertretene Ansicht von einer frühzeitigen Trennung der Gefäfs- und Bindegewebsanlage, die nach diesen Forschern verschiedenen Ursprung haben, die erstere vom Entoderm, letztere vom Mesenchym beziehungsweise Mesoderm abzuleiten ist. Da es sich also um sehr zeitig differenzierte Zellen handeln würde, so sei eine gegenseitige Vertretung derselben in späterer Zeit unwahrscheinlich. Wir sehen also, dafs Marchand die fibroblastische Tätigkeit der Gefäfsendothelien nicht geradezu leugnet, er hält nur jedenfalls die bisherige Beweisführung den oben skizzierten Einwänden gegenüber für unzureichend.

Ohne Zweifel von den Bedenken Marchands beeinflufst, suchten die beiden neuesten, über diesen Gegenstand erschienenen Arbeiten Merkels und Muskatellos die Endothelfrage nochmals experimentell zu entscheiden.

Merkel ging bei seinen Untersuchungen von dem Gedanken aus, durch Einführen eines geeigneten Fremdkörpers in die Carotis der Ver-

suchstiere einen künstlichen Thrombus zu schaffen, und hofft, so die Verhältnisse besser studieren zu können, als bei einer einfachen Reizung der Gefäfswand durch einfache oder doppelte Ligatur. Da die Operation technisch sehr schwierig war, so erhielt Merkel öfters in dem doppelt ligierten Stück der Arterie an den Stellen, wo die Fremdkörper lagen, Nekrose der Gefäfswand. Er konstatiert dann zunächst Verlust der Endotheldecke, Aufsplitterung der Lamina elastica interna und das Hineinwachsen bindegewebiger Elemente aus der Media und Adventitia in das Lumen des Gefäfses resp. in die Poren des Fremdkörpers. Das Endothel, so weit es vorhanden ist, läfst Proliferationserscheinungen nicht vermissen, doch spielt es nur in der Eigenschaft, Spalten und Lücken des Thrombus zu überkleiden, eine Rolle. Für die Bildung von Bindegewebe aus ihm findet Merkel in diesen Versuchen keine Anhaltspunkte. Ferner konstatiert er in seinen Versuchen im Gegensatz zu den Beobachtungsresultaten Baumgartens, dafs Gefäfse von der Gröfse und Dicke der Carotis des Kaninchens dem Durchwandern leukocytärer Elemente keinen Widerstand entgegensetzen.

In einer zum Vergleiche mit der ersten vorgenommenen zweiten Versuchsreihe, die den Vorzug des Wegfalls aller mechanischen Störungen haben sollte, erzeugte Merkel bei seinen Versuchstieren Pulmonalembolien von der Vena jugularis aus mit demselben Fremdkörpermaterial, kleinen koagulierten und sterilisierten Eiweifsklötzen. Die Tiere wurden nach Ablauf bestimmter Fristen getötet und die Veränderungen an den Lungengefäfsen studiert. Auch hier konstatiert Merkel in der ersten Zeit morphologische Veränderungen des Endothels, soweit dasselbe an Stelle der embolisierten Gefäfsstrecken erhalten geblieben war, und das Einwandern von Leukocyten, die den nachrückenden Fibroblasten gewissermafsen den Weg ebnen. In späteren Stadien wurde die Endotheldecke durch Einwuchern von Mediaelementen in die Intima abgehoben, und die Elastica interna oft parallelfaserig aufgelockert. Das erste Hineinwachsen von Mediazellen geschieht gewöhnlich an den Stellen, wo das Endothel fehlt, und ist meist begleitet von einer Aufsplitterung der Lamina elastica interna. Die Struktur der Gefäfswand verwischte sich allmählig und nur die Reste der elastischen Fasern erinnerten an den einstigen Zustand. Die Endothelien, die auch hier durch den Insult der Embolie und durch Quellen der Eiweifsfremdkörper gewisse mechanische Schädigungen erfahren, aber, nach Merkels Ansicht, nicht stärker als bei jedem anderen embolischen Prozefs, zeigen deutliche Umgestaltung in kubische und polygonale Zellformen, sowie auch Wucherungserscheinungen. Im allgemeinen aber beschränkt sich nach Merkel ihre Leistung auch in diesen Versuchsfällen darauf, freie Oberflächen mit einer einschichtigen Zelllage zu überkleiden, und es findet Merkel also auch hier keine Beweise für die Bildung von

Bindegewebe aus Endothel. Er faßt seine Resultate dahin zusammen, daß das Blutgefäßendothel nach seinem Verhalten bei der Thrombenorganisation aus der Gruppe der gewöhnlichen Bindegewebszellen auszuscheiden sei und als spezifisch differenziert den Epithelien seiner Funktion näher stünde als den Bindegewebszellen. „Es fehle ihm die Fähigkeit, Bindegewebe zu bilden."

Zu ähnlichen Schlüssen wie Merkel gelangt auch Muskatello. Er betont zunächst die verschiedenartige Gestaltung des Organisationsprozesses unter Einflüssen, wie sie durch die Zeit, durch den Zustand der Gefäßwand und die verschiedenen Bedingungen gegeben werden, in denen der Thrombus zur Gefäßwand steht.

Bei Untersuchungen des Bezirkes, wo der Thrombus — einen solchen hat Muskatello bei seinen Unterbindungen stets erhalten — der nicht unterbrochenen Gefäßwand anliegt, findet er das Endothel auf weite Strecken hin fehlend. Hier und da ist noch eine Zelle erhalten, die aber Zeichen der Degeneration aufweist. Die Reaktion seitens der Gefäßwand erfolgt derartig, daß Leukocyten in die Adventitia und Media einwandern, die elastischen Lamellen auseinander drängend. An den dem Thrombus seitlich benachbarten Stellen ist das Endothel in Form einer zusammenhängenden Zellschicht abgehoben und zwar durch ein seröses Exsudat, das nur wenige Leukocyten enthält.

Diese Abhebung findet sich konstant. In anderen Gefäßen findet Muskatello das Endothel durch ein hämorrhagisches Exsudat von der Lamina elastica abgehoben. Die erste Erscheinung in dem Prozeß der Organisation besteht also in einer entzündlichen Exsudation aus den Vasa vasorum in die Intima an den Stellen, wo der Thrombus adhäriert. Vom zweiten Tage ab bemerkt man das Einwachsen bindegewebiger Elemente aus der Gefäßwand. Das Endothel bekleidet in einer einfachen Zellschicht die freie Oberfläche und die Spalten des Thrombus und unterhält keine Beziehungen zu den unter ihm auftretenden Zellen, die entweder als von den äußeren Schichten aus hineingewachsene oder — wie an der Aorta — als aus der subendothelialen Bindegewebsschicht entstandene Fibroblasten anzusprechen sind. Das Hineinwachsen junger Bindegewebszellen aus der Media in die Intima erfolgt meist unter Aufsplitterung der Lamina elastica interna. Aus den Vasa vasorum entwickeln sich dort, wo das Granulationsgewebe durchgebrochen ist, neue Kapillaren, in den Thrombus hineinwachsend, so daß es schließlich zu einem Kollateralkreislauf zwischen dem thrombosierten Gefäß und den Vasa vasorum kommt.

Auch findet eine Neubildung von elastischen Fasern statt, die von der Media beziehungweise der aufgesplitterten Membrana elastica ihren Ursprung nehmen.

Hat die Gefäßwand Kontinuitätstrennungen erlitten, so verläuft der ganze Prozeß viel schneller.

Bei temporärer Ligatur bildet sich ein ringförmiger Thrombus, der kaum die Stelle der Gewalteinwirkung überschreitet und rasch vom Endothel überkleidet wird. Die Organisation erfolgt dann durch Auftreten von Fibroblasten in der Intima und Hereinwachsen von Kapillaren, die beide aus der Media stammen.

Auf Grund seiner Beobachtungen kommt Muskatello zu dem Schluß, daß das Endothel ausschließlich die Funktion hat, in einer einreihigen Zelllage die freie Oberfläche des Thrombus zu überkleiden.

An der Organisation nimmt es nicht Teil.

De facto konnte aber auch Muskatello, wenngleich selten, eine Proliferation des Endothels, die zur Bildung mehrfacher Zelllagen führte, beobachten.

Zuletzt hat noch Jores in seiner Monographie über Arteriosklerose zu der Frage der Intimaverdickung bei der Endarteriitis obliterans Stellung genommen. Er versucht vermittelst des genauen Studiums der Verhältnisse der elastischen Fasern die arteriosklerotische und die endarteriitische Form zu trennen, und unterscheidet eine hyperplastische und eine regenerative Form der Intimaverdickung. Letztere, auf die es hier allein ankommt, ist charakterisiert durch eine bindegewebige Grundsubstanz, in der mehr oder weniger reichlich elastische Fasern auftreten, und zwar haben diese eine der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes gleiche Genese. Die Membrana elastica interna zeigt in reinen Fällen keine wesentlichen Veränderungen. Mit der Bildung dieser Form gehen regelmäßig Erscheinungen von Proliferationen in den übrigen Gefäßhäuten einher. Jores fand regelmäßig bei der embolisierten und ligierten Arterie Wucherungen in der Media und Adventitia, kleinzellige Infiltration um die Vasa vasorum, Valarisation, Vermehrung des kollagenen und elastischen Gewebes der Media. Jores weist die Annahme, die neugebildeten elastischen Fasern der Intimaverdickung stammten direkt aus dem Endothel, zurück, weil sich keine Anhaltspunkte dafür finden lassen. Dem Einwurfe, die Endothelien produzierten erst kollagenes und dann durch Metaplasie elastisches Gewebe, begegnet er mit dem Hinweis darauf, daß einmal die fibroblastische Tätigkeit der Endothelien nicht erwiesen sei, anderseits die Differenzierung zwischen kollagenem und elastischem Gewebe schon sehr frühzeitig einzutreten pflege. Als Ausgangspunkt für das neugebildete elastische Gewebe komme immer das vorhandene alte in Betracht, also hier die Membrana elastica interna und sicher auch die Media, zumal man hier Erscheinungen von Proliferation vorfindet. Da die Lamina elastica interna meist keine oder

nur geringe Veränderungen aufweist, so bleibt als Hauptquelle nur die Media übrig.

Einen zweiten Beweis dafür, dafs die Media der Ausgangspunkt für das neugebildete elastische Gewebe der Intima ist, findet Jores im Vergleich von Intimawucherungen in Gefäfsen von verschiedenem Reichtum an elastischen Elementen bei sonst ungefähr gleichen Entwicklungsstadien der Intimaverdickung. Da nun in dem Gefäfs eine stärkere Neubildung elastischen Gewebes stattfindet, das von Haus aus reicher daran ist, so wäre, falls die Meida nicht der Ausgangspunkt wäre, nicht einzusehen, warum unter sonst gleichen Bedingungen das eine Mal eine stärkere, das andere Mal eine schwächere Entwicklung elastischer Elemente in der Intima zu bemerken ist. Jores findet die oben näher besprochene Form der Intimaverdickung bei allen zu der Gruppe der Endarteriitis obliterans gehörigen Arterienerkrankungen.

Wie wir gesehen haben, kommen also die neuesten Bearbeiter der Endothelfrage zu einem Resultate, das dem früheren, von zahlreichen kompetenten Untersuchern bestätigten Resultate Baumgartens gerade entgegengesetzt ist. Wo war nun die Wahrheit zu suchen?

Baumgarten hat, durch die abweichenden Ergebnisse der neueren Untersucher hierzu aufgefordert, den Gegenstand nochmals an der Hand der neuesten histologischen Untersuchungsmethoden durchgeprüft und ist zu absolut denselben Befunden gelangt wie früher. Die abweichenden Befunde von Merkel und von Muskatello schreibt er der von diesen Untersuchern angewandten Untersuchungsmethode, die er zur Entscheidung der vorliegenden Frage für ungeeignet hält, zu. Die Ansicht von Jores über die Histogenese der Endarteriitis obliterans hält er für unzureichend begründet.

Um nun aber der Frage auch von anderer Seite noch weitere Prüfungen angedeihen zu lassen, forderte mich Herr Professor v. Baumgarten auf, meinerseits Experimente und Untersuchungen zur Prüfung der Frage auszuführen und nach den Ergebnissen derselben objektiv Stellung in der Streitfrage zu nehmen.

Ich habe dieser Anregung gern Folge geleistet und teils eine Anzahl neuer Experimente an Kaninchen angestellt, teils eine Reihe von konservierten Präparaten doppelt unterbundener Gefäfse, die aus den letzten Versuchsserien von Professor Baumgarten und Dr. Rizor stammten, histologisch genauestens untersucht.

Technik.

Die Experimente wurden ausschliefslich an Kaninchen ausgeführt, und da die Technik der Operation, wie wir im Folgenden sehen werden, nicht unwichtig ist, so sei es mir erlaubt, hier mit kurzen Worten darauf

einzugehen. Die gut gereinigten Instrumente wurden in Sodalösung ausgekocht und alsdann in sterile Kochsalzlösung gelegt. Die Seidenfäden für die Ligaturen wurden in kochendem Wasser sterilisiert. Die Kaninchen wurden an den Operationsstellen rasiert und dann mit Seife, heifsem Alkohol und Sublimat desinfiziert. Ebenso war auch die Desinfektion der Hände. Zunächst wurde bei den durch Äther narkotisierten Tieren eine Hautpartie gerade über der Trachea durch einen Scherenschlag excidiert. Nach Durchtrennung der Halsfascie ging man median von der Vena jugularis externa präparatorisch in die Tiefe, wo man auf die vom Nervus vagus begleitete Carotis stöfst. Um die mittels stumpfer Häkchen vorsichtig, aber vollständig isolierte Arterie wurden dann an einer völlig astfreien Stelle etwa in 2 Centimeter Entfernung voneinander zwei Seidenfäden durchgeführt und geknüpft. Das periphere Ende wurde gewöhnlich zuerst geschlossen, um einen prall mit Blut gefüllten Gefäfscylinder zu erhalten. Es folgte Naht der Fascie und der äufseren Haut durch dicht aneinander gelegte Nähte und Bedeckung der Wunde durch Aufstreichen von Airolpaste. Beim Ligieren wurde besonders darauf geachtet, durch langsamen Zug Rupturen der inneren Gefäfshäute möglichst zu vermeiden.

Aufserdem machte ich auch einfache Unterbindungen, wobei ich den Faden nur soweit zusammenzog, dafs der Blutstrom nicht völlig unterbrochen wurde und eine Läsion der Lamina elastica interna nicht anzunehmen war. Weiterhin führte ich einige Male nur eine einfache Isolation der Arterie über eine gröfsere Strecke hin aus.

Um Tiere zu sparen, habe ich bei einigen Versuchstieren an beiden Carotiden gleichzeitig operiert. Die Gefäfse, die teils dem getöteten, teils dem narkotisierten Tier entnommen wurden, wurden teils sofort in Flemmingscher Lösung fixiert und in steigendem Alkohol gehärtet, teils direkt in Alkohol fixiert. Zur Einbettung wurde aus praktischen Gründen Celloidin gewählt, und zwar so verfahren, dafs erst ein kleiner Block mit dem Gefäfs gegossen wurde und dieser Celloidinblock alsdann in geeigneter Stellung fixiert von neuem umgossen wurde. Es gelang so stets, die geeigneten Schnittebenen, die für die Beurteilung der Präparate von hohem Werte sind, zu erlangen. Die Schnitte wurden, soweit es Flemmingmaterial war, mit Saffranin oder Eisenhämatoxylin und Orange oder Kongorot (nach Heidenhain) gefärbt, das Alkoholmaterial mit Hämatoxylin-Eosin, oder nach v. Gieson oder nach Weigerts Elastinmethode. Auf die Nähe der Ligaturen wurde bei Beurteilung der Schnitte stets besonders geachtet. Zum Vergleich wurden auch normale Kaninchencarotiden untersucht, sowie auch Macerationspräparate angefertigt.

Es würde nun zu weit führen, alle meine Kaninchen mit ihren Protokollen hier aufzuzählen; es dürfte genügen, hier zusammenfassend zu betonen, dafs ich niemals Eiterung in der Wunde erhielt, dafs mir niemals

ein Gefäfs nekrotisch wurde und ich in bei meinen über 30 Carotiden nie einen Thrombus vorfand.

Beschreibung der Präparate.

Zunächst ein Wort über die normale Kaninchencarotis. Merkel hat in seiner Arbeit darauf hingewiesen, dafs man daselbst manchmal subendotheliale feine Streifen Bindegewebes sehe. Ich habe in meinen Präparaten niemals etwas davon erblickt, sondern immer die Endothelzellen der Lamina elastica fest anliegend gefunden, deren Faltungen sie mit ihrem Zellleibe folgten. Baumgartens Anschauung, dafs die Intima der Kaninchencarotis keine andere zellige Matrix besitzt, als das Endothel, der ich mich demnach unbedingt anschliefse, hat auch in Beneke und Jores Vertreter gefunden, welch letzterer von den Gefäfsen des Kaninchens sagt, dafs sie im allgemeinen keine Intima aufser der die Muscularis nach innen abschliefsenden Membrana elastica interna und dem Endothel besitzen.

Die Membrana elastica interna, die auf Querschnitten als ein durchaus homogenes Band erscheint — nie konnten Lücken oder Poren darin erblickt werden — erweist sich in Macerationspräparaten und Flachschnitten als aus stark lichtbrechenden dicht zusammengeschmiedeten elastischen Fasern, die teils quer aber auch längs laufen, zusammengesetzt. Zellige Elemente konnten zwischen den Fasern nie entdeckt werden. „Gefensterte Membranen“ habe ich also in der Kanichencarotis nicht gesehen.

Meine Untersuchungen führten mich zu einer vollständigen Bestätigung der Baumgartenschen Resultate.

Da ich somit den von Baumgarten u. a. beschriebenen Bildern kaum etwas wesentliches beizufügen vermöchte, so brauche ich hier nicht die Befunde meiner Versuchsserie alle zu besprechen und kann auf die früheren bezüglichen Arbeiten, insbesondere auf diejenigen Baumgartens, verweisen. Indessen ist gerade das Anfangsstadium der Endothelwucherung vielleicht noch nicht so genau beschrieben worden, dafs es sich nicht vielleicht lohnte, aus meinen vielen Schnitten zwei besonders charakteristische Bilder zur näheren Darstellung herauszugreifen.

Es handelt sich um ein Gefäfs vom 4. Tag, mittlere Strecke der doppelten Unterbindung; Flemming, Saffranin.

Die Adventitia zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Media ist nicht verbreitert, insbesondere sind daselbst weder Mitosen noch Leukocyten sichtbar. Die Membrana elastica scheidet als kontinuierliches Band Media und Intima (Endothel) von einander. Das Innere des Gefäfses enthält reichlich unverändertes Blut, so dafs die Elastica nur geringe Faltungen aufweist. Auf derselben sitzen im gröfsten Teil der Peripherie unveränderte Endothelzellen uhrglasförmig auf. An einer Stelle aber hat

sich von der einfachen Endothellage eine Endothelschicht in spitzem Winkel abgelöst. In dieser zweiten Lage erkennt man eine Zelle, die eine karyokinetische Figur aufweist, und im Anschluſs hieran folgt eine Stelle, wo bereits die Bildung einer 3. Endothellage zwischen den beiden ersten stattgefunden hat. (Vergl. Fig. 1.) Nicht weit davon entfernt begegnen wir einem ähnlichen Bild. Auch hier ist es bereits zur Bildung zweier Zelllagen gekommen, und wir sehen in der der Elastica aufliegenden etwas geschwellten Endothellage, die sich nach beiden Seiten hin in das normale Endothel fortsetzt, eine Zelle mit grobem Chromatingerüst. Ich möchte noch einmal betonen, daſs hier, wo wir es mit einer endothelialen Proliferation unzweifelhaft zu tun haben, in der Media jedes Zeichen einer Wucherung oder Entzündung vollkommen fehlt. Zum Vergleich mit diesem möchte ich ein Präparat vom 7. Tage heranziehen, das uns gewissermaſsen eine Fortsetzung des erst beschriebenen Stadiums darbietet.

Fig. 1.

Kaninchencarotis. 7. Tag, doppelt unterbunden; Flemming, Saffranin. Nähe der Ligatur.

Das Gefäfs ist unregelmäfsig gefaltet. Die Adventitia ist unverändert, nur um die Ligaturfäden herum bemerkt man Zeichen geringer zelliger Wucherung mit Leukocyten-Infiltration. Im Innern des Gefäfses befindet sich unverändertes Blut. Auf der ununterbrochen verlaufenden, etwas gefalteten Lamina elastica interna sieht man an mehreren Stellen bereits eine zellige Neubildung, während an anderen Stellen nur eine einfache endotheliale Schicht vorhanden ist. In einer Bucht des Gefäfses sehen wir unmittelbar auf der Elastica interna deutlich in der Kontinität der übrigen sonst unveränderten Endothelzellen eine Zelle mit einer karyokinetischen Figur. In ihrer unmittelbaren Nachbarschaft geht nun die einfache Endothellage auf der einen Seite in eine Partie über, wo wir drei Zellschichten übereinander gelagert finden, die sämtlich aus der ursprünglich einfachen hervorgegangen erscheinen.

Man kann dieses Bild am besten mit dem Anblick vergleichen, wie ein Schienenstrang sich in 3 Ausweichgleise teilt, die dann wieder zu einem einzigen Strang sich vereinigen. In der mittleren Lage dieser dreifachen Schicht bemerkt man zwei in typischer Mitose begriffene Zellen. (Vgl. Fig. 2.) Außerdem aber liegen noch einige neugebildete Zellen von der wandständigen Schicht im spitzen Winkel abgehend frei im Blute. Die Zellen dieses Gebietes haben teilweise platte (endotheliale), teilweise kubische oder polygonale Form.

Die Kerne der Zellen sind groß und bläschenförmig, sehr chromatinreich. Besonders hervorgehoben muß werden, daß auch an diesen Partien, wo wir in der Intima die Zeichen evidenter Proliferation vorfinden, die Media gleichsam in starrer Ruhe daliegt. (Vgl. Figg. 1 und 2.)

Fig. 2.

Also nicht bloß eine Oberflächenüberkleidung zu liefern ist das Endothel befähigt, wie Merkel und Muskatello es wollen, denn hier sind keine Lücken und Spalten, hier ist kein Thrombus, sondern unverändertes Blut. Ist aber das Endothel im Stande, 3 Zelllagen über einander zu bilden, und ist diesem neugebildeten Zelllager der Charakter einer fortschreitenden Proliferation durch Anwesenheit reichlicher Mitosen gesichert, während innerhalb der zugehörigen Strecke Media und Adventitia keine Erscheinungen von Proliferation ihrer Zellen erkennen lassen, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das später an Stelle der Endothelwucherung auftretende Bindegewebe ein Produkt eben dieses wuchernden Endothels ist und nicht von Zellen der Media oder Adventitia abstammt.

Marchand hat gegen diese Schlußfolgerung den Einwand erhoben, daß die Zellen, die unter dem Endothel liegen, von diesem verschieden

seien und daher ihre Abstammung von dem Endothel zweifelhaft erscheine. Hierauf ist aber zu bemerken, daß ein wucherndes Gewebe eben doch ganz andere Zellformen liefert, wie sie ein ruhendes hat, und eine gewisse Abweichung vom ursprünglichen Typus aufweist. Alle Beobachter, auch solche, die wie Merkel und Muskatello den Endothelien nur eine bescheidene Rolle bei der Thrombenorganisation zuerteilen, sprechen von „kubischen" und „spindeligen" Formen der Endothelwucherung. Ribbert äußert sich in seinem Vortrage in der naturforschenden Gesellschaft in Zürich über das Endothel dahin, daß die Endothelzellen rundlich, seltener kubisch, oft langgestreckt, geradezu spindelig werden können, und wie aus allen Beobachtungen hervorgeht, ihre normale platte Gestalt aufzugeben im Stande sind. Man könnte sich auch ohne eine solche Fähigkeit nicht recht vorstellen, wie eine Wucherung der in ihrer platten Gestalt verharrenden Zellen zur Bindegewebsneubildung führen sollte. Verfolgt man die Morphologie des Endothels auf den verschiedenen mikroskopischen Schnitten durch doppelt unterbundene Arterien in verschiedenen Zeiträumen, so beobachtet man im Beginn der Wucherung ein eigentümliches Verhalten. Die Zellen eines Bezirkes der Endothelschicht nehmen mehr eine epithelioide kubische Gestalt an; der Kern wird chromatinreicher; es treten Mitosen auf. Indem nun diese Partie in die unveränderte Endotheldecke übergeht, erhält man das Bild einer Art Knospung. In folgenden Stadien bilden sich dann zwei Zelllagen, zum Teil mehr parallel mit der alten, zum Teil winkelig zu ihr gestellt. Bei fortschreitender Wucherung treten auch einzelne Zellen mehr aus dem Verband heraus. Alle diese wuchernden Zellen aber zeigen mehr oder weniger Formabweichungen von dem ursprünglichen Endothel und dieses fehlt an den Stellen dieser frühen Stadien der endothelialen Wucherung stets, weil es eben in die neugebildeten Elemente aufgegangen ist. Niemals wird ein Bild erzeugt, daß auch nur den Gedanken an eine einfache Abhebung des Endothels durch darunter auftretende eingewanderte oder hineingewachsene Elemente nahe legte. Während man so im Anfang die Zellen von der verschiedenartigsten Gestaltung nebeneinander findet, nehmen, wenn die Proliferation zu zahlreichen neuen Zelllagen geführt hat, die oberen Zellen wieder eine mehr platte, endothelioide Form an. So differenziert sich allmählich gegen das Lumen hin eine neue einfache Endothellage heraus. Die darunter befindlichen Zellen dagegen zeigen nunmehr eine konzentrische Schichtung, nehmen nach und nach eine spindelförmige Gestalt an, und wandeln sich in Neumannsche Fibroblasten um. Man bemerkt dann auch sehr bald das Auftreten von faseriger Intercellularsubstanz in den unter dem neuen Endothel gelegenen Zellreihen, während die in der Nähe der Lamina elastica befindlichen Zellen zunächst noch kubische und polygonale Gestaltung

bewahren, um schliefslich ebenfalls in Fibroblasten und Bindegewebe überzugehen.

Diese Bilder, die ich an meinen Präparaten erhalten habe, lassen eben nur den Schlufs zu, dafs das neugebildete, der unveränderten Elastica interna aufliegende Bindegewebe aus der Endothelwucherung hervorgegangen ist. Vergleicht man damit die Resultate der Baumgartenschen Isolierungpräparate, die Beschreibungen anderer Autoren, wie Heubner, oder die oben zitierten Befunde von Barthels, so müfste, meiner Meinung nach, der genetische Zusammenhang zwischen Endothelwucherung und Bindegewebsneubildung einleuchtend sein. Es wäre meines Erachtens nicht zu verstehen, wie wir die ersten Wucherungsprozefse am Endothel (Mitosen, Bildung mehrerer Zellreihen) beobachten sollten, bevor wir irgend einen eingewanderten Fibroblasten wahrnehmen können, wenn der Wucherung des Endothels nur eine sekundäre Rolle zukäme, im Anschlufs an ein Eindringen von Bindegewebszellen aus der Media. Dafs das Endothel primär proliferiert, sehen wir, ein Eindringen von Bindegewebszellen aus der Media sehen wir dagegen nicht; wir sehen ferner, dafs sich das Bindegewebe in schrittweiser Entwicklung aus der von dem Endothel gebildeten Zellmasse herausdifferenziert. Damit ist wohl der genetische Zusammenhang zwischen Endothelwucherung und intravaskulärer Bindegewebsneubildung klar erwiesen.

Was nun die embryologischen Bedenken Marchands betrifft, so treten ja allerdings hervorragende Embryologen, wie His und Rabl, für eine frühzeitige Scheidung der Bindegewebs- und Gefäfsanlage ein, indem sie erstere aus dem Mesoderm und Mesenchym, letztere zum Teil aus dem Entoderm ableiten.

Macht dem gegenüber bereits Baumgarten darauf aufmerksam, dafs dann für beide doch noch eine gemeinsame Matrix, das primäre innere Keimblatt bliebe, so neigen im Gegensatz zu His und Rabl, andere hervorragende Embryologen, wie O. Hertwig dahin, die Gruppe der Bindesubstanzen und des Blutes entwicklungsgeschichtlich in Zusammenhang zu bringen, und sie beide als aus dem Mesenchym bezw. Mesoderm hervorgegangen anzusehen; entweder so, dafs Reste der primären Leibeshöhle durch Umwachsen des Mesenchyms zu Gefäfsen abgeschlossen werden können, oder dafs das Mesenchymgewebe selbständig die Neubildung von Gefäfsen ausführt.

Im allgemeinen sind alle diese Forscher darüber einig, dafs dieses Gebiet der Entwicklungsgeschichte noch zum gröfsten Teil der Aufklärung harrt, und noch keineswegs als klar erforscht angesehen werden kann.

Wir glauben somit, dafs das Wort Marchands, welches er den Zweiflern an der bindegewebsbildenden Fähigkeit des Peritonealendo-

thels, die eine solche aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen beanstandeten, entgegenhielt: „Die Basis der Theorie ist unsicher; die Beobachtung ist hier allein entscheidend", auch für die vorliegende Frage gilt.

Eine Identität von Bindegewebszellen und Endothelien nimmt ja nun auch Baumgarten nicht an. Vielmehr hält er die Gefäßendothelien für nicht völlig differenzierte, auf einer bestimmten embryonalen Entwicklungsstufe stehen gebliebene Zellen, die sich durch ihre physiologische Funktion und ihre vasoformative (angioblastische) Fähigkeit durchaus von den gewöhnlichen Bindegewebszellen unterscheiden; andererseits aber erachtet er für unbedenklich, anzunehmen, daß die Gefäßendothelien, eben wegen ihres unvollkommen differenzierten, dem embryonalen nahestehenden Zustandes dann, wenn sie pathologisch gereizt werden, noch mehr aber, wenn sie sich verjüngen, diese jungen sehr wohl auf den noch indifferenten Zustand der Entwicklungsfähigkeit zu verschiedenen Formen unter verschiedenen Umständen in bescheidenen Grenzen versetzt werden mögen.

Wenn ich nunmehr auf eine kurze Kritik der Experimentalarbeiten Merkels und Muskatellos eingehen darf, so kann ich um so eher auf eine ausführliche Darstellung verzichten, als bereits Baumgarten dieselben in seinem Kasseler Vortrage und noch genauer in seiner einschlägigen Abhandlung in diesen „Arbeiten" (Bd. IV, S. 310) kritisch besprochen hat. Es ist ja ganz zweifellos, daß die Beobachtungen beider Autoren für ihre Versuchsanordnung volle Gültigkeit besitzen, nur gerade im kritischen Punkte, der Endothelfrage, sind diese Beobachtungen nicht als maßgebend anzusehen.

Nicht eine Vereinfachung und Erleichterung hatte Merkel, wie er glaubte, durch Einführen eines Fremdkörpers in das Gefäßlumen erzielt, sondern Komplikationen (Nekrosen oder schwere Schädigungen der Gefäßwand), die die Beurteilung der Frage wesentlich erschwerten.

Es war gerade der Vorzug der Baumgartenschen Versuchsanordnung, daß sie das Endothel völlig ungeschädigt ließ, welches daher seine Proliferationsfähigkeit ungehemmt entfalten konnte, und daß andererseits auch die andern Gefäßhäute nur ganz geringen mechanischen Schädlichkeiten ausgesetzt waren und demnach nicht zu stärkerer Reaktion veranlaßt wurden. Merkel hat nun eingeworfen, daß auch nach doppelter Unterbindung die zwischen den Ligaturen gelegene Gefäßstrecke häufig nekrotisch werde. Daß dies nicht der Fall ist, beweisen Baumgartens und meine Versuche, in welchen nicht ein einziges Mal Nekrose der doppelt ligierten Gefäßstrecke eingetreten ist.

Auch noch in einem anderen Punkte muß ich Merkel widersprechen. Er bestreitet Baumgartens Angabe, daß die Wand der lebenden Kaninchencarotis für Leukocyten undurchlässig sei. Ich habe aber in meinen Präparaten nie etwas von einer Durchwanderung von Leukocyten durch

die Wand der Carotis in der intermediären Strecke derselben, auf die es bei diesen Untersuchungen wesentlich ankommt, gesehen; hie und da zeigte sich wohl ein einsamer Leukocyt in den äufseren Schichten der Media, dagegen waren die inneren Schichten derselben vollständig frei von Leukocyten. In der Nähe der Ligaturen liegen die Verhältnisse natürlich anders; hier ist die Media durch den Druck des Fadens stellenweise zerrissen und hier kann man demnach auch in den inneren Schichten polynukleäre Leukocyten, wenngleich niemals in grofser Anzahl, vorfinden. Wenn sich Merkel bezüglich der Venen auf Maximow beruft, so hatte schon Baumgarten für diese die Möglichkeit einer leukocytären Durchwanderung zugegeben (s. o.).

Indessen legt Merkel selbst geringeres Gewicht auf seine Carotisversuche; er stellt die Versuche, in welchen er die Fremdkörper (Klötze aus koaguliertem Eiweifs) durch Einführung derselben in die Vena jugularis in Lungenarterien zur Einkeilung gelangen liefs, in den Vordergrund. Sind diese Versuche aber eindeutiger?

Erstens haben nach Merkels Angabe die Pulmunalgefäfse des Kaninchens oft eine subendotheliale Bindegewebsschicht, wodurch von vornherein das Untersuchungsgebiet komplizierter ist. Anderseits macht aber auch hier das Corpus alienum seinen störenden Einflufs geltend, wenn es, vom Blutstrom getrieben, sich unter beträchtlichem Druck in das Gefäfs einkeilt und, aufquellend, die Gefäfswand durch Dehnung auseinanderzieht. Auch hier sehen wir Abhebung und Degeneration, ja bisweilen völligen Verlust des Endothels, sowie Aufsplitterung der mechanisch gedehnten vielleicht überdehnten Elastica, wenn auch nicht in so hohem Grade, wie in den Carotisversuchen mit direkter Einschiebung der Fremdkörper in die doppelt unterbundene und eröffnete Gefäfsstrecke.

Unter diesen Umständen ist es nicht verwunderlich, wenn Merkel dem Endothel ein mehr passives Verhalten bei der „Thrombenorganisation" zuschreiben mufste. Bedenkt man aber, dafs es andererseits dort, wo es stellenweise unter günstigeren Bedingungen stand, beträchtliche Proliferation bewies und Umwandlung in spindelförmige Zellen zeigte, so werden die Versuchsresultate Merkels eher als eine Bestätigung denn als eine Widerlegung der fibroblastischen Fähigkeit des Gefäfsendothels angesehen werden müssen.

Auch Muskatello konnte sich von der Wucherungsfähigkeit der Endothelien überzeugen, spricht ihnen aber nur die Rolle einer endothelialen Überhäutung des Thrombus zu. Dafs auch Muskatello bei seinen Versuchen schwerere Schädigungen der Gefäfswand bewirkte, geht schon aus der Tatsache hervor, dafs er in den von ihm unterbundenen Gefäfsen stets Thromben erhalten hat, die bekanntlich bei schonender Unterbindung immer ausbleiben. Sodann wird die in seinen Versuchen entstandene

Schädigung der Gefäßhäute durch die Aufsplitterung der Elastica interna, den teilweisen Verlust des Endothels, Abhebung desselben durch ein seröses, ja einigemale hämorrhagisches Exsudat, bezeugt. Unter diesen Umständen ist es wiederum begreiflich, daß das Endothel seine fibroblastische Fähigkeit nicht entfalten konnte, während andererseits die stärker gereizte Media höhere Proliferationserscheinungen aufwies, so daß bereits nach zwei Tagen das Einwachsen von Fibroblasten in die Intima konstatiert werden konnte, eine Erscheinung, die bei schonender und aseptischer Unterbindung der Gefäßwand niemals beobachtet wird. Muskatellos Arbeit kann daher ebensowenig wie diejenige Merkels die von Baumgarten und vielen anderen Autoren festgestellte und von mir wiederum neu bestätigte fibroblastische Fähigkeit des Gefäßendothels widerlegen.

Zuletzt möchte ich noch auf die Arbeit von Jores eingehen. Dieser ist das Verdienst zuzusprechen, von neuem auf die großen Differenzen der verschiedenen Formen der Intimaverdickung hingewiesen und sie nach ihren charakteristischen Eigenheiten von einander getrennt zu haben. Dies war um so wünschenswerter, als in letzter Zeit eine gewisse Neigung eingetreten ist, Intimawucherungen, gleichgültig welcher Form, als „Arteriosklerose" zu bezeichnen. Zum Beweise hierfür kann ich auf das Zieglersche Lehrbuch und auf eine Arbeit von Sumikawa hinweisen. Letzterer brachte entzündungserregende Substanzen in die Umgebung von Gefäßen und überzeugte sich dann von der eintretenden Intimaverdickung, die schließlich zur Bildung „sklerotischer Platten" führte. Es ist nun ersichtlich, daß er eine „Endarteriitis obliterans" erzeugt hat, er betitelt aber seine Arbeit als einen „Beitrag zur Genese der Arteriosklerose". Demgegenüber müssen wir hervorheben, daß es uns durchaus geboten erscheint, den Namen „Arteriosklerose" für diejenigen chronisch entzündlichen Prozesse der Gefäßwand, insbesondere der Intima zu reservieren, die durch Bildung relativ zellarmer fibröser Verdickungen der Intima mit Neigung zu regressiver Metamorphose (Verfettung, Verkalkung), Ulceration usw. sich von anderen Formen chronischer Arteriitis, insbesondere der Arteriitis obliterans, unterscheiden.

Schon früher haben Heubner, Friedlaender, Baumgarten u. a., wie neuerdings Jores, auf die tiefgreifenden Unterschiede zwischen Arteriosklerose und Endarteriitis obliterans hingewiesen.

Jores ist nun auch auf die Endothelfrage bei der Endarteriitis obliterans eingegangen, indem er aus dem Verhalten der elastischen Fasern neue Gesichtspunkte für eine Abstammung der Intimaverdickung aus der Media beizubringen hofft.

Da Jores die fibroblastische Fähigkeit der Blutgefäßendothelien leugnet, ohne allerdings diese mit den Untersuchungsresultaten zahlreicher kompetenter Forscher im Widerspruch stehende Ansicht irgendwie näher

zu begründen, so bleiben für ihn als Ausgangspunkte für die neugebildeten elastischen Fasern nur die Lamina elastica interna und die Media übrig.

Wie man sich die Lamina elastica event. als Quelle des neugebildeten elastischen Gewebes vorzustellen habe, ist mir aus der Arbeit von Jores nicht klar geworden. Ein intercelluläres Wachstum ist nicht mit den Grundsätzen der histologischen Entwicklung vereinbar, andererseits findet man aber nirgends innerhalb der Elastica interna Zellen, deren Proliferation zur Neubildung elastischer Fasern führen könnte.

Wie steht es nun mit der Media als Matrix des neugebildeten Gewebes?

Die Lamina elastica ist, wie Jores mit Recht hervorhebt, intakt, Unterbrechungen sieht man nicht. Wollte man hier Beziehungen zwischen Intimawucherung und Media konstatieren, so müßte man doch annehmen, daß die Fibroblasten durch Löcher der Elastica hindurchwanderten, aber die Beschreibung solcher Bilder bleibt uns Jores schuldig. Jores beschreibt nun, wie schon in der Einleitung erwähnt, als konstantes Phänomen entzündliche Vorgänge in der Media. An meinen Präparaten habe ich aber, trotz besonderen Augenmerkes darauf, nie etwas davon gesehen. Auf Querschnitten lagen die Muskelzellen immer regelrecht zirkulär zwischen den elastischen Lamellen angeordnet, ohne eine Störung ihrer Lage durch eingewanderte oder in loco entstandene neugebildete Elemente zu erfahren. Von Proliferation, von Exsudation, von entzündlicher Infiltration war also nichts zu erblicken. Nur ganz in der Nähe der Ligaturen fanden sich Zeichen von Zellwucherung und Immigration, die als durch den direkten Reiz und die traumatische Wirkung (Rupturen!) des Ligaturfadens veranlaßte Entzündungs- und Regenerationsprozesse leicht erklärbar sind. Hier konnte ich demgemäß auch in der Media Mitosen finden. Aber an den übrigen Partien, wo doch die Endothelwucherung bereits zur Bildung ansehnlicher endarteriitischer Neoplasien geführt hatte, nichts von alledem; und das müssen wir doch wenigstens verlangen, daß der Zusammenhang der Wucherungsbezirke in Intima und derjenigen der Media dargetan wird. Dieser Nachweis fehlt aber. Meines Erachtens läßt sich das Auftreten elastischer Fasern in der Intimawucherung viel ungezwungener erklären, wenn die fibroblastische Tätigkeit der Endothelien, die ich auf Grund der darüber vorliegenden Untersuchungen, im Gegensatz zu Jores, welcher hierüber offenbar keine direkten Untersuchungen angestellt hat, für die Genese der Bindegewebsneubildung bei Endarteriitis obliterans als erwiesen ansehe, auch als Quelle der elastischen Fasern angenommen wird. Die neugebildeten elastischen Elemente, die wir doch als Ausscheidungsprodukte des Zellleibes aufzufassen haben, suchen sich einen Stützpunkt, an den sie sich anlegen und finden diesen zunächst an der Lamina elastica interna; so erklärt sich wohl am einfachsten ihr Zusammenhang mit der

letzteren. Jedenfalls sind die Beobachtungen, von Jores, so wertvoll sie im übrigen sind, nicht geeignet, in irgend einer Weise die durch andere Beobachtungen erwiesene fibroblastische Fähigkeit des Gefäßendothels zu widerlegen.

Um aber sämtlichen denkbaren Einwänden zu begegnen, wollen wir hier noch einige andere Möglichkeiten der Deutung besprechen. Zunächst wollen wir den Einwand Benekes berücksichtigen, daß die mehrschichtigen Endothellagen nur vorgetäuscht sein könnten. Es ist allerdings im allerersten Anfang selbst bei genau senkrecht zur Gefäßaxe geführten Schnitten nicht immer leicht zu entscheiden, ob Vermehrung des Endothels vorhanden ist oder nicht. Ist nämlich die Elastica interna stark gefaltet, so werden die Endothelzellen, deren Zellleib in den Buchten nicht mehr Platz hat, hervorgepreßt. Man erhält dann in einer Schnittebene vielleicht eine kernhaltige Zelle und daneben den protoplasmatischen Leib einer anderen, deren Kern erst bei Senken des Tubus sichtbar wird. Dagegen wird die Proliferation immer manifest, wenn man Mitosen an den auf der Lamina elastica aufruhenden Zellen konstatiert, wie dies Baumgarten, Böttcher, Pekelharing und mir gelungen ist (vgl. meine Abbildungen Fig. 1 und 2).

Denjenigen Einwand aber, der mir eigentlich der am wenigsten leicht zu beseitigende von allen zu sein scheint, haben auffallender Weise die Gegner der fibroblastischen Tätigkeit der Gefäßendothelien gar nicht oder nur ganz oberflächlich berührt, nämlich den, daß es das von der Unterbindungsstelle aus eindringende Granulationsgewebe sein könnte, das zur Bildung von Bindegewebe unter dem Endothel führt. Auf die wichtige Mitbeteiligung dieses Gewebes an der Gewebsneubildung in unterbundenen Gefäßen hatte schon Baumgarten aufmerksam gemacht und die Rolle, welche dieser Faktor dabei spielt, genau festgestellt. Nach Baumgarten ist es dieses Granulationsgewebe, welchem die Vaskularisation des neugebildeten Gewebes allein zu danken ist; denn die Endothelwucherung bildet nie Gefäße, wenigstens keine Kapillaren, worauf es doch hier ankommt, wenn sie auch als Ganzes eine Art neuer Gefäßwand im alten Gefäß (Arteriom der Arterie) zu konstruieren vermag. Selbstverständlich erzeugt aber das in die Gefäßlichtung eindringende Granulationsgewebe auch Bindegewebe, welches an der Ligaturpforte mit dem aus der Endothelwucherung hervorgehenden Bindegewebe verschmilzt. Wenn nun aber zugegeben wird, daß überhaupt bindegewebsbildendes Material von außen her in das Gefäßlumen eindringt, könnte dann nicht die ganze intravaskuläre Bindegewebsneubildung diesem Material, mit Ausschluß des Endothels, zugeschrieben werden? Baumgarten selbst hat sich diesen Einwand vorgelegt, ihn aber durch seine Untersuchungen vollständig zurückgewiesen. In der intermediären d. h. der von den beiden

Ligaturstellen weit entfernten Gefäfsstrecke konnte er die Endothelwucherung ganz rein, d. h. ungemischt mit irgend welchen anderen zelligen Elementen verfolgen und ihre direkte Umwandlung in Bindegewebe nachweisen. Er zeigte ferner, dafs die Bindegewebsbildung an Stelle des Endothels auch zu stande kommt, wenn die Ligaturen nur so leicht angezogen werden, dafs gar keine Ruptur der Gefäfshäute und mithin auch kein Eindringen von Granulationsgewebe in das Lumen stattfindet. Die intravaskuläre Bindegewebsneubildung bleibt dann bis zuletzt gefäfslos, weil eben in diesen Fällen das Einsprossen von Gefäfsanlagen von aufsen her verhindert ist.

Ich habe dem in Rede stehenden Einwand bei meinen Untersuchungen ebenfalls volle Beachtung geschenkt. Derselbe ist nicht mit ein paar Worten abzutun, a priori erscheint er durchaus berechtigt, a posteriori ist er unhaltbar. Ich will hierbei geringeres Gewicht legen auf den Beweis per exclusionem, den ich noch dadurch verschärfte, dafs ich die Carotis nur einfach isolierte, garnicht ligierte und dennoch auf der Lamina elastica eine der post ligaturam ganz analoge Endothelwucherung vorfand. Das Hauptargument gegen jenen Einwand wird doch erst aus der Untersuchung des histologischen Vorganges selbst zu gewinnen sein, aus dem Nachweis, dafs das Endothel primär wuchert und dafs das wuchernde Endothel aus sich heraus und ohne dafs sich andere Elemente hineinmischen, Bindegewebe bildet. Diesen Nachweis, den schon Baumgarten in denkbar sicherster Weise erbracht, glaube auch ich durch meine Präparate geliefert zu haben. Dafs die junge Zellwucherung, welche an Stelle des Endothels auf der Lamina elastica auftritt, in der Tat reines Endothelprodukt ist und nicht, auch nur zum Teil, aus von der Ligaturstelle her oder bei der Isolierung entstandenen Rupturstellen aus etwa auf oder unter dem Endothel fortgekrochenen Fibroblasten besteht, darf als absolut sicher gelten. Wären die etwaigen zugewanderten, den Aufsenhäuten entstammenden Fibroblasten auf dem Endothel fortgekrochen, dann müfste man unter ihnen das festsitzende Endothel wahrnehmen; wären sie unter dem Endothel fortgekrochen, dann müfste man über ihnen das abgehobene Endothel wahrnehmen. Beides ist nicht der Fall; das ursprüngliche Endothel fehlt an der Stelle der primären Zellwucherungen auf der Lamina elastica, was im Zusammenhang damit, dafs sich kurz zuvor karyokinetische Figuren in dem noch in situ befindlichen Endothelium nachweisen lassen, nur in dem Sinne gedeutet werden kann, dafs es selbst und ganz allein die neugebildeten Zellen geliefert hat. Auch müfsten doch, wenn wirklich ein solches seitliches Fortkriechen von ektogenen Fibroblasten längs der Endothelschicht vorkäme, unter den Zellen der an Stelle des Endothels auftretenden Neoplasie leukocytäre Elemente vorhanden sein, die doch überreichlich in dem von aufsen her eindringenden Granulationsgewebe eingelagert sind

und sich zu Lokomotionen weit besser eignen, als die nur wenig lokomobilen Fibroblasten. In der ersten Zeit und oft bis in vorgerückte Stadien hinein ist aber die auf der Lamina elastica aufsitzende zellige Neubildung ganz frei von Leukocyten. Es ist also auch der oben formulierte letztmögliche Einwand als vollkommen hinfällig zu bezeichnen.

Schlußsätze.

Fasse ich nunmehr die Resultate zusammen, so geht aus meinen Präparaten hervor, daß das Endothel wuchert und zur Bildung einer zelligen Neubildung auf der Lamina elastica führt, deren Elemente sich allmählich mit fortschreitender Mächtigkeit der Wucherung zu Bindegewebe differenzieren, während gegen das verbleibende Lumen hin eine neue einfache endotheliale Deckschicht aus ihnen entsteht. Die übrigen Gefäßhäute nehmen an dem Aufbau dieser bindegewebigen Neubildung nicht teil. Dagegen liefern sie an den Ligaturstellen ein Granulationsgewebe, welches durch die Rupturen der Gefäßwand in das Gefäßlumen hineinwächst, sich an den Ligaturstellen mit dem Produkt der Endothelwucherung verbindet und dieses, welches an sich gefäßlos ist, in späterer Zeit mit Gefäßen versieht.

Die Gegner haben für ihre Annahme, daß dem Gefäßendothel eine fibroblastische Fähigkeit abgehe und daß die Bindegewebsneubildung auf der Lamina elastica interna der Gefäße ausschließlich von fibroblastischen Elementen der Außenhäute, speziell der Media ausgehe, keinen exakten Beweis geliefert.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. v. Baumgarten, für die liebenswürdige Anregung zur Untersuchung dieser sehr interessanten Frage, vor allem aber für die freundliche Unterstützung bei ihrer Bearbeitung nochmals meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Professor Dr. Dietrich fühle ich mich für seinen freundlichen Rat zu herzlichem Dank verpflichtet.

Literatur.

Askanazy: Ein Fall von Cysticercenbildung an der Gehirnbasis mit Arteriitis obliterans cerebralis (Zieglers Beiträge Bd. 7, 1890).

Auerbach: Über die Obliteration der Arterien nach Ligatur. Inaug.-Diss. Bonn 1877.

Barthels: Über Encephalomyelomeningitis diffusa hämorrhagica mit endophlebitischen Wucherungen (Archiv f. Psych. u. Nervenkrankheiten Bd. 36, Heft 1. Berlin 1902).

Baumgarten: Die sogenannte Organisation des Thrombus. Leipzig 1877.

Baumgarten: Die Rolle der fixen Bindegewebszellen bei der Entzündung (Berliner klin. Wochensch. 1900, No. 39).

Baumgarten: Über die bindegewebsbildende Fähigkeit des Blutgefäßendothels (Arb. aus dem Pathol. Instituts Tübingen Bd. 4, Heft 3 und Verhandlungen d. deutschen Pathol. Gesellsch. in Kassel 1903).

Beneke: Die Ursachen der Thrombusorganisation (Zieglers Beiträge Bd. 8, 1890).

Böttcher: Untersuchungen über die histologischen Vorgänge und das Verhalten des Blutes in doppelt unterbundenen Gefäßen (Zieglers Beiträge Bd. 2).

v. Brunn: Über die Entzündung seröser Häute mit besonderer Berücksichtigung der Serosadeckzellen (Zieglers Beiträge Bd. 30, 1901).

Heubner: Die luëtische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig 1874.

Heuking und Thoma: Über die Substitution des marantischen Thrombus durch Bindegewebe (Virchows Archiv Bd. 109).

Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere. 1902.

His: Lecithoblast und Angioblast der Wirbeltiere (Abhandlungen d. mathem.-physik. Klasse d. Kgl. sächsischen Gesellsch. d. Wissenschaften Bd. 26, 1900).

Jores: Über die Neubildung elastischer Fasern in der Intima bei Endarteriitis (Zieglers Beiträge Bd. 24, 1898).

Jores: Zur Kenntnis der Regeneration und Neubildung elastischen Gewebes (Zieglers Beiträge Bd. 27, 1900).

Jores: Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.

Kolossow: Über die Struktur der Pleuroperitoneal- und Gefäßepithels (Archiv f. mikrosk. Anatomie Bd. 42, 1898).

Maximow: Weiteres über Entstehung, Struktur und Veränderung des Narbengewebes (Zieglers Beiträge Bd. 34).

Maximow: Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung des Bindegewebes (Zieglers Beiträge Suppl. 5, 1902).

Marchand: Über die bei der Entzündung in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen (Verhandlungen der deutschen Pathol. Gesellsch. 1. Tagung, 1898).

Marchand: Über die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders der Keimblattlehre (Verhandlungen d. deutschen Pathol. Gesellsch. 2. Tagung, 1899).

Marchand: Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation (Deutsche Chirurgie Lief. 16, 1901).

Merkel: Die Beteiligung der Gefäßwand an der Organisation des Thrombus mit besonderer Berücksichtigung des Endothels (Habilitationsschrift. Erlangen, 1903).

Muskatello: Sulla organizzazione del Thrombo (Nota riassuntiva, Milano 1903 Sep.-Abdruck).

Pekelharing: Über Endothelwucherung in Arterien (Zieglers Beiträge Bd. 8, 1890).

Pfitzer: Über den Vernarbungsprozeß an durch Schnitt verletzten Blutgefäßen (Virchows Archiv Bd. 77, 1879).

Pick: Über die Rolle der Endothelien bei dem Endarteriitis post ligaturum. (Zeitschrift f. Heilkunde Bd. 6, 1886).

Rabl, Briefliche Mitteilung an Herrn Prof. v. Baumgarten vom 17. März 1900.
Ribbert, Über das Endothel in der pathologischen Histologie (Vierteljahrsschrift d. naturforschenden Gesellsch. Zürich Bd. 41, II. Teil).
Rizor: Über das Verhalten des Blutes in doppelt unterbundenen Gefäfsen. Inaug.-Diss. Tübungen 1903.
Sokoloff: Über die Bedingungen der Bindegewebsneubildung in der Intima doppelt unterbundener Arterien (Zieglers Beiträge, Bd. 14, 1893).
Stöhr: Lehrbuch der Histologie.
Sumikawa: Ein Beitrag zur Genese der Arteriosklerose (Zieglers Beiträge Bd. 34).
Thoma: Über Gefäfs- und Bindegewebsneubildung in den Arterien (Zieglers Beiträge Bd. 10).
Thoma: Lehrbuch der allgem. Pathol. und pathol. Anatomie 1894.
Ziegler: Lehrbuch der allgem. u. spez. pathol. Anatomie 1902.

Lebenslauf.

Ich, Martin Gustav Heyde, evangel.-luth. Konfession, wurde am 17. August 1880 als Sohn des Kgl. sächsischen Hofrates Dr. med. Heyde und seiner Frau Martha geb. Kleeberg zu Dresden geboren. Von Ostern 1890 bis Ostern 1899 besuchte ich das Kgl. Gymnasium in Dresden-N., das ich mit dem Zeugnis der Reife verliefs. Ich studierte alsdann in Lausanne, später in Greifswald je ein Semester Medizin und wandte mich dann nach Tübingen, wo ich Juli 1901 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 1. Oktober trat ich als Einjährig-Freiwilliger beim Kgl. sächs. 5. Feldartillerieregiment No. 64 in Pirna ein, und kehrte Ostern 1902 nach Tübingen zurück, wo ich am 13. Juli 1904 die ärztliche Staatsprüfung bestand. Während meiner Studienzeit hörte ich die Kurse und Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten: In Lausanne: Dufour, Wilçeck, Herzen; in Greifswald: Bonnet, Solger, Ballowitz, Triepel, Richarz; in Tübingen: Froriep, Heidenhain, Blochmann, v. Vöchting, v. Pechmann †, v. Hüfner, Küster, Müller, v. Grützner, Waitz, v. Baumgarten, v. Bruns, v. Jürgensen, v. Krehl, Döderlein, Schleich, Wollenberg, Dennig, Küttner, Hofmeister, Honsell, Dietrich, Lüthje, Sarwey, Oesterlen.